

VTT Technical Research Centre of Finland

Hoitosuositukset ja kolesterolihäiriöiden hoidon lääkkeellistyminen Suomessa 1986–2017

Sigfrids, Anton; Jauho, Mikko

Published in:
Sociologia

Published: 01/12/2020

Document Version
Peer reviewed version

[Link to publication](#)

Please cite the original version:

Sigfrids, A., & Jauho, M. (2020). Hoitosuositukset ja kolesterolihäiriöiden hoidon lääkkeellistyminen Suomessa 1986–2017. *Sociologia*, 57(4), 363-385. <https://journal.fi/sociologia/article/view/124577>



VTT
<http://www.vtt.fi>
P.O. box 1000FI-02044 VTT
Finland

By using VTT's Research Information Portal you are bound by the following Terms & Conditions.

I have read and I understand the following statement:

This document is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all or part of any of this document is not permitted, except duplication for research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered for sale.

Hoitosuositukset ja kolesterolihäiriöiden hoidon lääkkeellistyminen Suomessa 1986–2017

Abstrakti

Sydän- ja verisuonitaudit ovat keskeinen suomalainen kansantauti. Sen hoidon ytimessä ovat statiinit, jotka tulivat markkinoille 1980-luvun lopussa. Niiden käyttö onkin lisääntynyt merkittävästi viime vuosikymmeninä. Statiineja käytetään paitsi todettujen sydäntapahtumien hoitoon myös niiden ennaltaehkäisyyn. Tämä lääketieteen alan laajeneminen todetuista sairauksista riskeihin on herättänyt kritiikkiä. Puhutaan lääkkeellistymisestä, jonka tuloksena yhä uusien käyttäytymiseen liittyvien tai ruumiillisten tilojen katsotaan vaativan lääkehoitoa. Artikkelissa erittelemme, miten lääkkeiden kohderyhmä ja käyttötarve rakentuvat kolesterolihäiriöiden hoitosuosituksissa, sekä kuvaamme niistä käytyä kriittistä asiantuntijakeskustelua. Hoitosuositukset pyrkivät ohjaamaan lääkäreiden toimintaa, kun taas asiantuntijakeskustelu tuo esiin niihin liittyvää mielipidekirjoa. Aineistoina ovat vuosina 1986-2017 julkaistut veren rasva-arvojen hoitosuositukset sekä Suomen lääkärilehdessä ja Duodecim-lehdessä niitä kommentoineet poleemiset kirjoitukset. Havaintojemme mukaan hoitosuositukset ovat tukeneet lääkkeellistymistä tiukentamalla kolesterolihäiriöiden hoitotavoitteita, laajentamalla suuren sairastumisriskin kriteereitä sekä lyhentämällä aikaa jonka jälkeen elämäntapahoidosta siirrytään lääkehoitoon. Merkittävimmät muutokset ajoittuivat tarkastelujakson alkupäähän. Myös hoitosuosituksista käyty keskustelu oli vilkkaampaa ja painokkaampaa tarkastelujakson alkupäässä.

Avainsanat: lääkkeellistyminen, hoitosuositukset, lääkehoito, kolesterolili, statiini, riski

Pharmaceuticalisation of cholesterol treatment in Finland 1986-2017

Cardiovascular diseases (CVD) are a major public health concern in Finland. Ever since a new class of cholesterol drugs known as statins became available in the late 1980's, their use has increased substantially. Statins are used to treat both high cholesterol among patients with known CVD and seemingly healthy persons at risk of the disease. This expansion of treatment from disease to risk states has provoked critique. Pharmaceuticalisation denotes the process by which various human conditions are treated with pharmaceuticals or become opportunities for pharmaceutical interventions. In this paper we analyse how clinical guidelines construct target groups and a demand for cholesterol drugs, and we describe critical expert debates over the guidelines. While guidelines aim to steer clinicians' performance, the expert debates reveal the range of opinions on the

guidelines. Our data consists of Finnish clinical guidelines and the polemic commentaries about them in the medical journals *Suomen Lääkärilehti* and *Duodecim* 1986-2017. Our findings indicate that the guidelines support pharmaceuticalisation by tightening the cholesterol target levels, expanding the definition of high risk, and shortening the time-period for lifestyle treatment preceding pharmaceutical options. Both the significant changes in the guidelines and liveliest expert debates happened at the beginning of the study period.

Keywords: pharmaceuticalisation, clinical guidelines, pharmaceutical treatment, cholesterol, statins, risk

1 Johdanto

Sydän- ja verisuonitaudit (SVT) ovat olleet keskeinen kansantauti länsimaissa toisen maailmansodan jälkeen. Suomi oli tilastojen kärjessä 1960- ja 70-luvuilla työikäisten miesten sydäntautikuolleisuudessa. Tämä kuolleisuus on laskenut merkittävästi viimeisen 40 vuoden aikana. Laskuun on vaikuttanut sekä hoidon kehitys että elämäntapamuutokset. (Jousilahti ym. 2016.) Yhtäältä hoitoon pääsy on nopeutunut ja hoidot ovat tehostuneet, toisaalta riskitekijöitä on onnistuttu muokkaamaan suotuisaan suuntaan. Koko väestössä SVT:t ovat kuitenkin edelleen merkittävin kuolinsyy, sillä kuolleisuus on siirtynyt vanhempiin ikäryhmiin (SVT 2016).

SVT:ien hoidon ja ehkäisyn ytimessä ovat nykyään kolesterolilääke statiinit, jotka tulivat markkinoille vuonna 1988. Ne määriteltiin osaksi vallitsevaa hoitolinjausta samana vuonna annettussa hoitosuosituksessa (Heikkilä ym. 1988). Statiinit estävät kolesterolin synteesiä elimistössä vähentäen ”huonon” LDL-kolesterolin ja lisäten ”hyvän” HDL-kolesterolin pitoisuutta veressä. Ne syrjäyttivät nopeasti aiemmat kolesterolilääkkeet, joiden käyttö oli jäänyt vähäiseksi sivuvaikutusten vuoksi. Vuonna 1989 eri kolesterolilääkkeiden käyttäjiä arvioitiin olevan 10 000-12 000, joista 39 % käytti ensimmäistä statiinilääkettä, lovastatiinia (Tuomi 1990, 1053). Statiinien käyttömäärät lähtivät voimakkaaseen nousuun 1990-luvun puolivälissä, ja kasvu hidastui vasta 2010 luvulla (Kuvio 1). Kun vuonna 1994 noin 28 000 henkeä sai korvausta statiiniryhmän lääkkeiden käytöstä (Martikainen ym. 1995), lukumäärä oli vuonna 2017 693 081 henkeä eli noin 12,5 prosenttia Suomen aikuisväestöstä, korvauskustannusten ollessa 87,2 miljoonaa euroa (Suomen lääketilasto 2017, 110). Muiden kolesterolilääkkeiden kuin statiinien käyttö on nykyään marginaalista (ks. Suomen lääketilasto 2017, 203). Statiinilääkitys on yleistynyt erityisesti ikääntyneillä. Vuosien 1995 ja 2005 välillä niiden käyttö yksitoistakertaistui koko väestössä, mutta

40-kertaistui yli 75-vuotiailla (Ruokoniemi ym. 2008). Vuonna 2008 lähes 40 prosenttia yli 70 vuotiaista käyttivät statiineja (Upmeier ym. 2013).

Kuvio 1. *Statiinien kulutus vuosina 1990-2015. Kuviossa on ilmoitettu statiinien määritelty vuorokausiannos tuhatta asukasta kohden (DDD/1000 as/vrk). Luku määrittyy tukkumyynnin volyymin sekä teoreettisen vuorokausiannoksen perusteella. (Suomen lääketilasto 2015, 171, 315.)*

Statiineja käytetään sekä SVT:eihin sairastuneilla että niiden ehkäisemiseen. Erityisesti jälkimmäisen on katsottu lisäävän lääkkeiden käyttöä. Korkea kolesterolit (dys- tai hyperlipidemia) on nykyään luokiteltu omaksi sairaudekseen, mutta merkityksensä se saa siitä, että se on keskeinen riskitekijä SVT:elle, erityisesti sepelvaltimotaudille ja aivohalvaukselle. Kohonnut riski viittaa lisääntyneeseen todennäköisyyteen sairastua. Riskiä arvioidaan tyypillisesti väestöryhmien tasolla; esim. keski-ikäisillä miehillä on suurempi riski sairastua sepelvaltimotautiin kuin keski-ikäisillä naisilla. Mikäli riskitekijään halutaan vaikuttaa ennaltaehkäisevästi, toimenpiteet on kohdistettava koko väestöryhmään, vaikka se ei välttämättä hyödytä kuin pientä osaa siitä. Tämä hoitotoimenpiteiden laajeneminen yksittäisistä sairaustapauksista laajoihin riskiryhmiin on omiaan lisäämään hoidettavien määrää, tässä tapauksessa kolesterolilääkkeiden käyttöä.

Kehityksen kriitikoiden mielestä tämä on johtanut terveyden ja sairauden välisen rajan hämärtymiseen, yli diagnostiikkaan ja turhiin hoitoihin, jotka hyödyttävät ennen kaikkea kaupallisia tahoja, kuten lääketeollisuutta (Aronowitz 2015; Dumit 2012; Greene 2007). Kolesterolin ennaltaehkäisevä hoito on lääketeollisuudelle taloudellisesti erittäin kannattavaa, koska lääkitys on periaatteessa pysyvä. Statiinit ovatkin ns. blockbuster-tuotteita, jotka muodostavat merkittävän osan niitä myyvien lääkeyritysten tuloista. (Dumit 2012.) Vastaavasti rasitus yhteiskunnalle kasvaa lisääntyvien lääkekorvausten myötä. Riskitekijöiden hoidon puolustajat vetoavat ennaltaehkäisyyn kustannusvaikutuksiin sairauden hoitoon verrattuna (Strandberg, Pitkälä & Eriksson 2015) sekä kolesterolin kohdalla statiinien suhteellisen pieniin sivuvaikutuksiin (Strandberg 2014).

Keskeisessä asemassa lääkkeiden käytön sääntelyssä ovat hoitosuosituksot. Ne ovat lääkärin työn tueksi koottuja, tutkimusnäyttöön perustuvia ohjeita parhaista hoitotavoista (Dubois & Dean 2006). Suositukset ovat oleellisia lääkkeiden käytön kannalta, sillä ne määrittelevät, keille ja missä tilanteissa lääkkeitä tulee määrätä. Suosituksissa asetetut raja-arvot (yhdessä muiden riskitekijöiden kanssa) määrittävät, ketkä tulee ottaa hoitotoimenpiteiden kohteeksi ja miten suurelle osalle väestöstä voidaan määrätä lääkkeitä (ks. Pencina ym. 2014; Tran ym. 2014). Vaikka tutkimusten

mukaan suosituksia ei aina noudateta käytännössä (esim. Kaila, Rintanen & Saalasti-Koskinen 2006; Saaristo, Lahtela & Keinänen-Kiukaanniemi 2000), hoitosuositukset ovat vaikutusvaltaisia, sillä ne kiteyttävät vallitsevan käsityksen kohteensa hoidosta.

Tarkastelemme tässä artikkelissa kolesterolihäiriöiden kansallisten hoitosuosittelujen vaikutusta kolesterolilääkkeiden käytön lisääntymiseen Suomessa vuosina 1986-2017. Ovatko suosituksissa tapahtuneet muutokset kolesterolilääkkeiden käyttötarpeiden ja käyttäjäryhmien määrittelyssä olleet omiaan lisäämään statiinien käyttöä? Toinen tutkimustehtävä on tarkastella kolesterolihäiriöiden hoitosuosittelujen vastaanottoa: missä määrin niiden muotoilu herätti polemiikkaa lääkärikunnassa tutkimusaikana? Tutkimustehtäviä motivoi omaksuttu lääkkeellistymistutkimuksellinen lähestymistapa.

2 Näkökulma: lääkkeellistyminen

Lääkkeellistymistutkimus tarkastelee lääkkeiden tarjontaan ja kysyntään vaikuttavia tekijöitä. Lääkkeellistyminen viittaa prosessiin, jonka myötä ”lääkärit tai potilaat pitävät sosiaalisia, käyttäytymiseen liittyviä tai ruumiillisia tiloja lääkehoitoa vaativina tai hoitavat niitä lääkkeillä” (Abraham 2009, 934; vrt. Williams, Martin & Gabe 2011). Tässä mielessä se on läheistä sukua medikalisaatiotutkimukselle. Lääkkeellistymistutkimus kuvaa niitä sosiaalisia, teknistieteellisiä, taloudellisia ja poliittisia tekijöitä, jotka vaikuttavat lääkehoidon laajenemiseen tai supistumiseen, sekä arvioi tämän yhteiskunnallisia ja eettisiä seurauksia (Williams ym. 2011; Davis 2015; Abraham 2010). Sen tekee ajankohtaiseksi viime vuosikymmeninä globaalisti kasvanut lääkkeiden kulutus ja rinnakkaiset muutokset lääketieteellisen tiedon tuotannossa ja soveltamisessa (Bell & Figert 2012).

Lääkkeellistymisestä on puhuttu myös kolesterolilääkkeiden yhteydessä (Pollock & Jones 2015; Will & Weiner 2015). Tutkimuksissa on muun muassa osoitettu, miten lääketieteellisyys on aktiivisesti osallistunut kolesterolihäiriöiden hoidon muokkaamiseen vaikuttamalla virallisiin raja-arvoihin sekä kasvattamalla lääkkeiden kysyntää markkinoimalla niitä kuluttajien ja lääkäreiden suuntaan (Dumit 2012; Greene 2007). Tutkimukset kolesterolin lääkehoidon juurtumisesta eri maiden terveydenhuollon käytäntöihin, kuten hoitosuosituksiin ovat kuitenkin harvinaisia (ks. Lau ym. 2018; Unruh ym. 2016). Tämä on yllättävää ottaen huomioon miten laajalti kolesterolilääkkeitä käytetään ja miten merkittäviä ne ovat terveydenhuollon resurssien käytön kannalta.

Lääkkeellistymistutkimus, kuten medikalisaatiotutkimus laajemminkin sitoutuu konstruktionistiseen näkökulmaan (Hacking 2009, Latour & Woolgar 1986). Sen mukaan käsitykset terveydestä ja sairaudesta ovat yhteiskunnallisesti välittyneet ja muokkaavat puolestaan

yhteiskuntaa. Näkökulmaa hyödyntävät tutkijat ovat kuvanneet, miten sairauskäsitykset muodostuvat, tulevat hyväksytyiksi ja vakiintuvat osaksi terveydenhuollon käytäntöjä erilaisten vaikutteiden ristipaineessa (Aronowitz 1998, Rosenberg & Golden 1992). Keskeinen ajatus on, että ongelman määrittelytapa vaikuttaa oleellisesti sen mahdollisiin ratkaisuihin (Conrad & Barker 2010).

Samaa konstruktionistista näkökulmaa on sovellettu kolesterolihäiriöiden hoidon keskeiseen ajuriin, riskitekijämalliin. Tämän tulkinnan mukaan epidemiologinen riski on nykyään vaikutusvaltainen tapa tai tekniikka (Castel 1991, O'Malley 2008, Helén 2016) määrittellä lääketieteellisiä ongelmia sekä kohdentaa kansanterveyspoliittisia toimia ja terveydenhuollon resursseja (Aronowitz 1998, Jauho & Helén 2018). Riskitekniikan avulla väestötason sairastavuus voidaan kytkeä yksilötasolle yhdistämällä esimerkiksi yksittäisen henkilön kolesteroliarvot väestötason laskelmiin kolesteroliarvojen yhteydestä sydänsairauksien esiintyvyyteen. Näin syntyy riskiyksilöitä ja -populaatioita, joiden kolesterolihäiriöitä hoidetaan tiettyjen ehtojen täytyessä kuin SVT:a, elämäntapamuutoksiin kannustaen ja lääkkeillä. Laajoissa populaatioissa pienetkin muutokset näissä ehdoissa saattavat vaikuttaa merkittävästi hoidettavien määrään, tehden hoidettavan riskin raja-arvoista kansanterveyspoliittisesti oleellisen kysymyksen. Kriittinen riskitutkimus on osoittanut, että epidemiologinen riskitieto ei yksistään riitä rajanvetoon, vaan tavoiteltavat riskitasot ovat kontekstisidonnaisia ja muuttuvia (esim. Dumit 2012, Greene 2007). Riskien ehkäisyä ja hoitoa koskeva päätöksenteko edellyttää arvovalintoja tieteellisen tiedon, terveydenhuollon käytäntöjen ja terveyspoliittisten päämäärien välillä (Fries, Helgesson & Fernler 2006). Lääkkeellistymiskehityksen ymmärtämiseksi onkin oleellista selvittää, miten lääkehoidon tarpeessa olevat riskiryhmät määritellään ja minkälaisia kiistoja prosessiin liittyy.

Kolesterolihäiriöitä koskevien hoitosuosituksen tarkastelumme pyrkimyksenä on arvioida, missä määrin ne ovat edistäneet kolesterolihäiriöiden hoidon lääkkeellistymistä. Hoitosuositukset ovat konsensuslausumia, eivätkä siten tuo esiin vaikutteitaan ja taustalla vaikuttavia kiistoja (Castel 2009). Näiden kysymysten tarkastelu vaatii täydentävää aineistoa. Suosituksiin vaikuttavien ”sosiaalisten, teknistieteellisten, taloudellisten ja poliittisten tekijöiden” täysipainoinen tarkastelu lääkkeellistymistutkimuksen hengessä on kuitenkin liian iso tutkimustehtävä yhteen artikkeliin. Sen sijaan tarkastelemme sitä, miten suositusten täytäntöönpanon kannalta keskeinen ammattiryhmä, lääkärit, ottivat suositukset vastaan. Asiantuntijakeskustelun tarkastelu pyrkii kuvaamaan, miten lääkärikunta on suhtautunut kolesterolihäiriöiden hoidon lääkkeellistymiseen ja millaisia lääkkeellistymiskriittisiä näkökulmia suosituksista on esitetty. Näin tavoitamme tutkimuskohteemme tavalla, joka ei olisi mahdollista yhden aineiston pohjalta.

3 Aineisto ja analyysitapa

Tutkimus hyödyntää kahta aineistoa. Ensimmäinen aineisto koostuu neljästätoista aikuisväestölle suunnatuista hyperkolesterolemian ja -lipidemian, dyslipidemian sekä sepelvaltimo- ja valtimotaudin virallisesta hoitosuosituksesta. Paikansimme suositukset Medic-tietokannasta sekä lääkirilehtien verkkoarkistoista käyttämällä hakusanoja kolesterol*, lipid*, statiin*, suosit* ja niiden yhdistelmiä sekä hyödyntämällä suositusten kirjallisuusluetteloiden viittauksia aikaisempiin suosituksiin. Mielenkiintomme kohdistuu laajasti hyväksytyihin konsensuslausumiin. Näitä ovat suomalaiset hoitosuositukset sekä eurooppalaisten suositusten pohjalta laaditut tiivistelmät ja yhteenvedot. Niitä ovat laatineet viralliset työryhmät sekä alan asiantuntijoiden seurat ja yhdistykset. Rajasimme pois lapsia ja nuoria koskevat suositukset sekä sellaiset, jotka ainoastaan sivuavat veren rasva-arvoja, kuten diabeteksen tai munuaisongelmien hoitosuositukset. Sivuutimme myös yksittäisten asiantuntijoiden kirjoittamat sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden hoitoa koskevat katsaukset, jotka sisältävät suosituksia.

Hoitosuositukset ovat muodoltaan varsin yhtenäisiä. Ne poikkeavat toisistaan lähinnä siinä, ovatko ne tarkoitettu vain dyslipidemian vai myös laajemmin sydän- ja verisuonitautien hoito-ohjeiksi. Jälkimmäiset käsittelevät tyypillisesti myös verenpaineen ja diabeteksen hoitoa. Näistä tarkastelemme tekstijaksoja, jotka liittyvät kolesterolin hoitoon eli lipidifraktioihin, triglyserideihin, kolesterolin elämäntapa- ja lääkehoitoihin sekä riskimääritelmiin ja -taulukoihin.

Tutkimuksen toinen aineisto koostuu Suomen lääkirilehdessä ja Duodecim-lehdessä vuosina 1986–2017 julkaistuista poleemisista kirjoituksista, joiden aiheena ovat veren rasva-arvojen hoitosuositukset. Mainituilla lehdillä on keskeinen asema Suomessa uuden lääketieteellisen tiedon esittäjinä ja lääkäreiden keskustelufoorumeina. Haimme kirjoituksia kirjaston tietokannoista ja nettiarkistoista seuraavilla hakusanoilla tai niiden yhdistelmillä: statiin*, kolesterol*, suosit*, lipid*, tavoit*, lää*. Valikoimme otsikon perusteella sellaiset artikkelit, jotka saattoivat käsitellä tutkimusaihetta. Tämän jälkeen rajasimme aineiston edelleen kirjoituksiin, jotka problematisoivat suositusten sisältöä tai vastaavat tällaisiin kirjoituksiin, sillä olemme kiinnostuneita hoitosuosituksiin liittyvästä polemiikista. Niinpä rajasimme ulos kansainvälistä statinikritiikkiä referoivat tekstit, tutkimukselliset tiivisteet tai raportit statinien vaikuttavuudesta tai niiden käytöstä eri sairauksien hoidossa sekä statinien korvattavuuteen, ravinnon rasvoihin ja monipillereihin liittyvät kirjoitukset. Kuten ensimmäisessä aineistossa poistimme lasten ja nuorten, diabeteksen ja metabolisen oireyhtymän hoitosuosituksiin liittyvät kolesterolihäiriöiden hoitoa sivuavat keskustelut.

Yhteensä kirjoituksia löytyi lehtien eri palstoilta 43 kappaletta (Duodecim-lehti 20 ja Suomen Lääkärilehti 23), joista 25 problematisoi hoitosuosituksia ja 18 vastasi tällaiseen kirjoitukseen. Aineisto muodostaa kaksi ”keskustelu-aaltoa”, sillä kirjoitukset on julkaistu vuosina 1988–1993 ja 2005–2009.

Kirjoittajat ovat ilmoitetun koulutustaustansa tai virkanimikkeensä perusteella korkeasti koulutettuja kahta poikkeusta lukuun ottamatta. Kirjoittajien koulutustaustaa kuvaavat tittelit eivät kaikissa tapauksissa paljasta henkilön asiantuntemusta, mutta kirjoitusten sisällöstä päättelemme kirjoittajien olevan lääketieteen, ravitsemusalan, fysiologian tai epidemiologian asiantuntijoita.

Noudatimme molempien aineistojen analyysissä sisällönanalyysin periaatteita (ks. Eskola & Suoranta 2001; Tuomi & Sarajärvi 2009). Hoitosuositusten analyysia ohjasi lääkkeellistymiskäsité: etsimme aineistosta aiheita, jotka vaikuttavat hoidettavien henkilöiden määrään ja lääkehoidon valitsemiseen. Tältä pohjalta päädyimme kolmeen keskeiseen teemaan: kolesterolin yleiset tavoitearvot, suuren sairastumisriskin henkilöiden määritelmät ja tavoitearvot sekä elämäntapa- ja lääkehoidon suhde.

Myös keskusteluaineiston analyysissä tarkoitus oli hyödyntää samaa temaattista kolmijakoa. Kirjoituksissa ei kuitenkaan käsitelty suuren riskin määrittelemistä ja hoitoa, ja tavoitearvojen ja lääkehoitojen kritiikki kulkivat tiiviisti käsi kädessä. Niinpä tässä analyysissä painottuu aineiston kronologia: kuvaamme, miten tavoitearvoja ja lääkehoitoa on kritisoitu kahdessa aallossa ja miten kriittisiin kirjoituksiin on reagoitu, niin lääkäri-lehtien sivuilla kuin osin suosituksissakin.

4 Tulokset

4.1 Tavoitearvot ja lääkehoito hoitosuosituksissa

Seuraavaksi kuvaamme, miten kolesterolilääkkeiden käyttötarvetta ja kohderyhmiä on määritelty suosituksissa tarkastelujaksolla 1986–2017. Kohdistamme huomion kolmeen tekijään.

Kuvaamme ensiksi miten dyslipidemian hoidon keskeisten lipidifraktioiden tavoitearvot ovat muodostettu ja muuttuneet. Toiseksi kuvaamme muutokset kriteereissä, joiden perusteella henkilö lasketaan lääkehoitoa vaativaan korkean riskin ryhmään, sekä korkeaa riskiä koskevien tavoitearvojen muutokset. Kolmas huomioimamme asia on elämäntapa- ja lääkehoidon muuttuva suhde: missä vaiheessa suositukset ehdottavat siirtymistä lääkehoitoon? Tavoitearvojen laskeminen (HDL-kolesterolin kohdalla nostaminen), korkean riskin ryhmän kriteereiden lieventäminen sekä lääkehoidon aloittamisen varhaistaminen ovat kolme tapaa, jolla hoitosuosituksiset voivat tukea

lääkkeellistymistä. Yhdessä ne määrittävät kolesterolilääkehoidon keskeiset kohderyhmät ja tilanteet, joissa niiden käyttö katsotaan tarpeelliseksi.

Tavoitearvot ja niiden muutokset

Veren rasva-arvojen tavoitearvot muodostavat kolesterolihäiriöiden hoidon perustan. Väestötasolla ne määrittävät, kuinka suuri osa väestöstä on hoidon tarpeessa. Tavoitearvot ylittävä väestönosa kuuluu kohonneen riskin ryhmään ja koostuu täten, muista riskitekijöistä riippuen, potentiaalisista hoidon kohteista. Yksilötasolla lääkäri suhteuttaa henkilön mitatut arvot suositusten tavoitearvoihin ja arvioi näin yhdessä muiden riskitekijöiden kanssa hänen sairastumisriskiään ja läkehoidon tarvetta.

Suosituksien huomioivat useita veren eri rasva-arvoja. Niissä tapahtuneet muutokset kertovat yhtäältä tavoitearvojen kehityksestä. Toisaalta myös joidenkin arvojen merkitys hoitotavoitteena on muuttunut yli ajan. Taulukko 1 kuvaa näitä muutoksia vuosina 1986-2017. Yleiskehitys on tavoitearvojen maltillinen kiristyminen. Kokonaiskolesteroliarvon tavoitearvo <5 mmol/l ei ole muuttunut tarkastelujakson aikana. Sen sijaan LDL-kolesterolin tavoitearvo laski vuonna 1999 <3.5 mmol/l:sta $<3,0$ mmol/l:iin. Kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhdeluku ilmoitettiin erillisenä tavoitearvona suosituksissa vuosina 1993, 1996 ja 2004, ja vuonna 2004 julkaistussa Käypä hoito-suosituksessa se laski viidesosalla viidestä neljään mmol/l. Vuoden 2004 jälkeen tälle suhdeluvulle ei ole esitetty tavoitetta. Triglyseridien tavoitearvot ovat suosituksissa laskeneet vuosien 1986 ja 2013 välillä $0,3$ mmol/l. Toisin kuin muissa veren rasva-arvoissa, HDL-kolesterolissa tavoitellaan mahdollisimman korkeaa arvoa. HDL-tavoite on kohonnut kaikille potilaille suositeltavasta arvosta >0.9 mmol/l arvoon >1.2 mmol/l naisilla ja >1.0 mmol/l miehillä.

Taulukko 1. Veren rasva-arvojen tavoitearvot vuosina 1986-2017.

Veren rasva-arvoilla on kolme käyttötapaa suosituksissa: ne voivat olla hoidon tavoitteita, sairastumisriskin arviointiin vaikuttavia tekijöitä sekä dyslipidemian diagnoosissa käytettyjä arvoja. Vuosia 1986 ja 1989 lukuun ottamatta kaikissa suosituksissa kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuudet muodostavat hoidon ensisijaiset tavoitteet. Myös triglyseridi- ja HDL-arvot esitettiin tavoitteina vuosina 1993, 1996 ja vuoden 2004 Käypä hoito -suosituksessa. Muina vuosina ne toimivat riskin arvioimisessa käytettyinä tunnuslukuina. Vuosien 2008 ja 2012 suositusten mukaan näyttö ei riittänyt varsinaisen hoitotavoitteen määrittelemiseksi HDL-kolesterolille.

Kolesterolin yleiset tavoitearvot rajaavat sen väestönosan, joiden kolesteroliarvoja tulee seurata ja jonka tulee kiinnittää huomiota arvoihinsa. Muutosten tarkastelu osoittaa, että 1980-luvun lopussa asetetut tavoitearvot ovat ohjanneet myöhempää kehitystä. Yleislinja on tavoitearvojen maltillinen tiukentuminen yli ajan, mikä tarkoittaa riskiväestön kasvua. Vaikka lääkehoidon aktivoituminen yksilötasolla edellyttää myös muita tekijöitä (ks. seuraava jakso), jo tähän yleiseen riskiväestöön kuulumisen on omiaan synnyttämään riskitietoisuutta. Normaalista poikkeava kolesteroliarvo johtaa usein huoleen omasta kolesterolista ja toimenpiteisiin sen kontrolloimiseksi esimerkiksi elämäntapamuutoksien (Jauho 2019). Riskiväestön muodostamisen ohella suositukset ovat siis merkittäviä myös riskiyksilöiden rakentumisessa.

Suuren sairastumisriskin määrittely ja hoitotavoitteet

Valtimotautien ehkäisyssä henkilöt luokitellaan riskinarvion perusteella pienen ja suuren riskin henkilöihin. Kolesterolin lääkehoito kohdistuu pääasiallisesti henkilöihin, joilla on suuri riski sairastua valtimotautiin. Niinpä lääkkeen käyttäjäryhmän rakentumisen kannalta on oleellista tarkastella muutoksia sekä suuren sairastumisriskin henkilöiden määrittelyssä että tämän potilasryhmän hoidon tavoitearvoissa.

Henkilön sairastumisriski arvioidaan kahdella tavalla: joko valtimotauteihin liittyvien sairauksien (oireelliset) tai, mikäli henkilöllä ei ole kyseisiä sairauksia, riskitekijöiden perusteella (oireettomat). Keskitymme tässä oireettomien riskinarviointiin, koska se on kolesterolihäiriöiden hoidon lääkkeellistymiskehityksen kannalta mielenkiintoisempaa: juuri oireettomien riskiyksilöiden lääkitsemisessä on ollut kolesterolilääkkeiden käytön suurin kasvupotentiaali. Oireettoman sijoittaa suuren sairastumisriskin ryhmään joko vaikea yksittäinen riskitekijä, kuten huomattavasti kohonnut kolesteroliarvo tai verenpaine, tai useiden riskitekijöiden yhteisvaikutus.

Käsitys siitä, millaisia oireettomia henkilöitä tulee suuren riskinsä vuoksi hoitaa lääkkeillä, rakentui tarkastelujakson aikana kahden erilaisen käytännön varaan. Vuosina 1986-1998 potilaiden sairastumisriski ja lääkehoidon tarve arvioitiin käyttäen veren kokonaiskolesteroliin perustuvaa luokittelutaulukkoa. Siinä kokonaiskolesteroli määritteli potilaan riskiluokan ja miten potilaan hoito tulisi aloittaa. Lisäksi potilaan riskiarviossa vaikutti joukko muita riskitekijöitä, kuten ikä, ylipaino, tupakointi ja kohonnut verenpaine.

Vuonna 1996 kokonaisriskin arvioimiseksi otettiin käyttöön riskilaskuri, aluksi kokonaiskolesteroliin perustuvan taulukon rinnalle. Se arvioi keskeisimpien riskitekijöiden pohjalta vakavan sepelvaltimotautikohtauksen kokonaisriskin 10 vuoden aikana. Laskurin tarkoituksena oli selkeyttää ja yhdenmukaistaa riskin arviointia standardisoimalla usean riskitekijän yhteisvaikutus.

Tarkastelujakson aikana suosituksissa on käytetty kolmea erilaista riskilaskuria, joilla on eri pohja-aineisto. Vuosina 1996 ja 1999 käytetyn, vakavan sepelvaltimotaudin riskiä mittaavien Coronary Risk Chart-laskurin tiedot perustuivat pohjoisamerikkalaiseen aineistoon (Framingham tutkimus, ks. Anderson ym. 1991). Vuodesta 2004 lähtien käytössä on ollut eurooppalaiseen aineistoon perustuva valtimotautikuoleman riskiä arvioiva SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) -laskuri. Tämän rinnalle tuli suomalaiseseen aineistoon perustuva sydäninfarktin ja aivoverenkiertohäiriön riskiä mittaava FINRISK-laskuri vuonna 2013. Maat luokitellaan sydäntautikuolleisuutensa perusteella kahteen eri ryhmään, joille on omat SCORE-tilukonsa. Suomi siirtyi suuren riskin maasta pienen riskin ryhmään vuonna 2015.

Kuten edellä todettiin, kolesterolilääkkeiden käyttäjäryhmän määrittelyyn vaikuttaa siis ensinnäkin se, miten suuri (ja erittäin suuri) sairastumisriski määritellään: väljempi määritelmä kasvattaa riskiryhmää ja todennäköisesti lisää lääkemääräyksiä. Taulukko 2 kuvaa, millä perusteilla potilaan on arvioitu olevan suuressa tai erittäin suuressa sairastumisriskissä tarkastelujaksolla. Kaksi erilaista arviointiperustetta vaikeuttaa kehityksen luonnehtimista. Vuonna 1986 riskirajat asetettiin varsin korkealle. Kaksi vuotta myöhemmin rajoja laskettiin, mutta nostettiin jälleen seuraavassa suosituksessa, mahdollisesti laskun aiheuttaman kritiikin vuoksi (ks. alla). Vuodesta 1999 yksinomaan käytössä olleet riskilaskurit asettivat suuren riskin raja-arvoksi >5 % valtimotaudin kokonaisriski 10 vuoden sisällä. Vuoden 1999 suosituksessa ja uudelleen vuodesta 2012 lähtien erittäin suuren riskin potilaat on erotettu omaksi ryhmäkseen raja-arvolla >10 % kokonaisriski. Tarkastelujakson aikana nämä raja-arvot ovat pysyneet muuttumattomina, ja muutokset koskevat vaihtelevia lisämääreitä eri riskiluokissa, kuten erilaisia tautiryhmiä (ei listattu taulukkoon). Näiden lisääminen on saattanut laajentaa jossain määrin suuren ja erittäin suuren riskin ryhmiä.

Taulukko 2. Oireettomien suuren ja erittäin suuren sairastumisriskin määritelmän muutokset vuosina 1986-2017.¹

¹ Taulukon riskiprosentit on muunnettu SCORE-tilukon riskin mukaisiksi. Yleisen käytännön mukaan suomalaisen FINRISKI-laskurin riskinarvio muuntuu eurooppalaiseksi SCORE-riskiksi vähentämällä ensin mainitusta viisi prosenttiyksikköä. Taulukossa SCORE:n osoittama 5 % kuolemanriski vastaa vuosina 1996-2003 käytettyjen Coronary Risk Chart taulukoiden 20 % sydäntautikuoleman tai kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin riskiä. (De Backer ym 2003: 1603; Suomen sisätautilääkärin yhdistys ym 1996). Emme huomioi taulukossa suuren ja pienen riskin alueisiin sovellettavien SCORE taulukoiden eroavaisuuksia.

Toinen lääkkeiden käyttöön vaikuttava tekijä on suuren ja erittäin suuren riskin potilaiden kolesterolitavoitteet: tiukemmat tavoitteet todennäköisesti lisäävät lääkitsemistä, kun entistä isompi osa suuren ja erittäin suuren riskin ryhmästä poikkeaa niistä. Taulukko 3 kuvaa näiden tavoitteiden muutosta tarkastelujakson aikana. Vuoteen 2009 asti tavoitteissa mainittiin sekä kokonais- että LDL-kolesteroli, tämän jälkeen vain jälkimmäinen. Suuressa riskissä olevien henkilöiden hoidon tavoitteet poikkeavat taulukossa 1 esitetyistä yleisistä hoitotavoitteista vuodesta 2004 lähtien. Suuressa riskissä olevien henkilöiden kokonaiskolesterolin tavoitteeksi asetettiin vuonna 2004 <4.5 mmol/l ja LDL-kolesterolin tavoitteeksi <2,5 mmol/l eli yleisiä tavoitteita 0,5 mmol/l alemmat tavoitteet. Vuonna 2008 julkaistussa eurooppalaisessa suosituksessa sekä 2009 julkaistuissa Käypä hoito -suositusten päivitystiiivistelmässä painotettiin, että hoidossa tulee tavoitella kokonaiskolesterolin arvoa 4,0 mmol/l ja LDL-arvoa 2,0 mmol/l, ”jos mahdollista”. Tämä lisämäärä poistui suosituksista vuonna 2012. Vuosina 2004 ja 2008 tavoitteet ilmaistiin suuren riskin henkilöille, vuodesta 2009 eteenpäin näiden rinnalle tuli erittäin suuren riskin ryhmä. Vuonna 2014 julkaistua eurooppalaisen hoitosuosituksen katsausta lukuun ottamatta tavoite tälle ryhmälle on ollut <1,8 mmol/l tai, ellei tavoitetta saavuteta, puolet lähtöarvosta. Vuonna 2013 ja 2017 lähtöarvon puolittaminen koski myös suuren riskin henkilöitä. Tarkastelujaksolla ei juuri tapahtunut muutoksia suuren ja erittäin suuren riskin henkilöiden tavoitearvoissa vuonna 2004 tehdyn kiristyksen jälkeen.

Taulukko 3. Kolesterolihäiriöiden hoidon tavoitteet suuressa ja erittäin suuressa riskissä oleville henkilöille.

Elämäntapamuutokset ja lääkehoito

Hoitosuositusten mukaan lääkkeiden käyttötarvetta määrittää ensisijaisesti se, mihin riskiryhmään yksilön riskiprofiili tämän sijoittaa. Lisäksi käyttötarpeen arvioinnissa huomioidaan elämäntapamuutosten vaikutus. Suositusten mukaan elämäntapamuutokset (ruokavaliomuutokset, liikunnan lisääminen, tupakoinnin lopettaminen) ovat ensisijaisia riskin pienentämisessä. Käytännössä tämä tarkoittaa, että niitä kokeillaan ennen lääkehoitoa. Oleellista lääkkeellistymisen kannalta on se, miten kauan elämäntapamuutosten odotetaan tuottavan tuloksia ennen kuin siirrytään lääkehoitoon, olettaen että muutoksissa on onnistuttu: mitä lyhyempi aika, sitä nopeammin siirrytään lääkkeisiin, mikä on omiaan lisäämään lääkitsemistä.

Vuosina 1986-1998 elämäntapamuutosten tehoa mitattiin ensisijaisesti niiden vaikutuksilla kolesterolin tavoitearvoihin, kun taas vuodesta 1999 on arvioitu niiden kokonaisriskiä alentavia vaikutuksia. Taulukoissa 4 ja 5 on esitetty elämäntapamuutosten vaikutusten arviointiaika oireettomilla vuosina 1986-1996 (taulukko 4) ja 1999-2014 (taulukko 5). Taulukko 4 osoittaa, että lääkehoitoa edeltävä arviointiaika lyhentyi vuosina 1988-96. (Vuonna 1986 todetaan ainoastaan, että lääkehoitoa ”voidaan harkita”, jos ruokavalion muutos ei tehoa.) Muutokset seurasivat kolesteroliluokkaa: mitä korkeampi luokka, sitä suuremmat muutokset. Hyvin suurten kolesteroliarvojen (>8 mmol/l) hoidossa elämäntapamuutosten arviointiaika lyhentyi vuosina 1988-1993 noin kolmasosaan (6-12 kuukaudesta 2-3 kuukauteen). Vuonna 1996 lääkehoidon aloittaminen jätettiin lääkärin arvioitavaksi ilmaisemalla, että lääkehoitoa on harkittava elämäntapamuutosten ollessa tehottomia ”*varsin nopeasti*”. Poikkeuksen yleiskehityksestä muodostaa vuonna 1989 julkaistu konsensuslausuma, joka suositteli lääkehoidon harkitsemista kaikilla kolesteroliarvoilla vasta pitkäkestoisen (12 kk) ravitsemushoidon jälkeen.

Taulukko 4. Elämäntapamuutoksen vaikutuksen arviointiaika, jonka jälkeen lääkehoitoa harkitaan oireettomilla (1986-1996).²

Taulukko 5 osoittaa, että elämäntapamuutosten arviointiaika ei muuttunut merkittävästi suuren riskin potilailla vuosina 1999-2016, kun tarkastellaan ainoastaan julkilausuttuja suositusaikoja. Tänä aikana eurooppalaisten suositusten yhteenvedoissa suositeltiin kolmea kuukautta ja Käypä hoito-suosituksissa 1-3 kuukautta. Vuonna 2017 suositusaikaa jopa nostettiin 3-6 kuukauteen. Vuosina 2009, 2012 ja 2014 arviointiaikaa ei mainittu lainkaan. Numeeristen suositusaikojen rinnalla esiintyi kuitenkin tarkentavia määreitä, jotka madalsivat lääkehoidon aloittamisen kynnyistä. Vuonna 2013 suositusajan (1-3 kk) ohella todettiin, että ”*lääkehoito on usein syytä aloittaa samaan aikaan kuin elämäntapamuutokset*”. Vastaavasti vuonna 2017 esitetään arviointiajaksi 3-6 kuukautta, mutta todetaan samalla, että ”*suuren riskin henkilöillä lääkehoito kannattaa aloittaa samanaikaisesti elämäntapamuutosten kanssa*”.

Taulukko 5. Elämäntapamuutoksen vaikutuksen arviointiaika, jonka jälkeen lääkehoitoa harkitaan oireettomilla (1999-2014).

² Taulukoista 4 ja 5 on jätetty pois perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavien hoito-ohjeet.

Lääkehoitoa edeltävien elämäntapamuutosten suositusaika oli ensin varsin pitkä, 6-12 kk (1988), muodostaen verrattain korkean kynnyksen lääkeshoidon aloittamiselle. Suositusaika alkoi lyhetä pienen käymisjakson jälkeen, ja vuodesta 1999 lähtien siinä tapahtui enää pieniä muutoksia. Tämän yleiskehityksen rinnalla havaitaan siirtymä pois selkeistä aikamääreistä kohti lääkärin tekemää potilaskohtaista arviota. Elämäntapamuutosten suositusajan lyhentyminen merkitsee, että riskiryhmässä olevat siirtyvät lääkehoitoon nopeammin. Lääkkeettömien hoitomuotojen merkitys lääkkeidenkäyttöä hillitseväna tekijänä pienenee, kun lääkkeitä aletaan käyttää samanaikaisesti elämäntapamuutosten kanssa.

4.2 Suosituksia koskeva polemiikki

Tässä jaksossa kuvaamme, miten suomalaiset asiantuntijat ovat suhtautuneet kolesterolihäiriöiden hoitosuosituksiin. Keskustelu käsittelee lääkkeiden käyttöä ennaltaehkäisevästi, siis riskien lääkitsemistä. Se jakaantuu kahteen ”aaltoon”, joissa molemmissa käsiteltiin ensimmäisessä tulososassa tarkastelluista teemoista tavoitearvoja ja kolesterolin lääkehoitoa. Teemat kytkeytyvät yhteen siten, että tavoitearvokeskustelu muodostaa lääkekeskustelulle laajemman kontekstin. Siksi käsittelemme niitä yhdessä. Suhtautuminen hoitosuosituksiin muuttuu aaltojen välillä. Ensimmäisessä aallossa kritiikki kohdistuu riskiryhmien rakentumisen ja käyttötarpeen määräytymisen lääketieteellisiin perusteisiin sekä eettisiin ja taloudellisiin seuraamuksiin. Toisessa aallossa keskeiseksi pulmaksi nousee tavoitearvojen soveltaminen lääkärin työssä, ja kolesterolihäiriöiden hoidon perusteita kritisoidaan enää marginaalisesta asiantuntija-asemasta. Tämä viittaa siihen, että vielä ensimmäisessä aallossa korkean kolesterolin massamittainen lääkitseminen koetaan ongelmalliseksi, kun jälkimmäisessä on kyse enää suositusten käytön kalibroinnista.

Ensimmäinen aalto 1988-1993

Vuosina 1986-1993 julkaistiin neljä hoitosuositusta. Vuoden 1986 suosituksessa määriteltiin ensimmäistä kertaa kolesterolin hoitotavoitteet, joita päivitettiin myöhemmissä suosituksissa. Kriittistä keskustelua syntyi vasta vuoden 1988 suosituksen julkaisemisen yhteydessä sekä vuosina 1992-1993, jolloin havainnot kolesterolihäiriöiden hoidon kokonaiskuolleisuutta mahdollisesti lisäävästä vaikutuksesta herättivät huolta.

Vuoden 1988 suositus asetti kokonaiskolesterolin tavoitearjaksi 5.0 mmol/l. Kriitikoiden mukaan tällä tulisi olemaan merkittäviä seurauksia terveydenhuollossa ja ihmisten yksityiselämässä, sillä suomalaisten kokonaiskolesterolin keskiarvo oli tuolloin 6,3 mmol/l, ja noin 80 % aikuisväestöstä ylitti suositusarvon eli kuului kohonneen riskin ryhmään. Osastonylilääkäri, dosentti Risto Pelkonen

(1988, 1988) piti ohjelman tavoitteita kunnianhimoisina ja katsoi niiden ”myllertävän lähes koko kansan elämän”. ”Jos yhtä hyvään tavoitteeseen pyrittäisiin verenpaineen ja painon osalta, jokaisen suomalaisen diastolinen verenpaine pitäisi laskea alle arvon 80 mmHg, eikä ylipainoa saisi olla kenelläkään viittä kiloa enempää.”

Pelkonen (1988, 1987) katsoi suosituksen väistämättä lisäävän lääkehoitoa:

Kun tavoitteet ovat tiukat ja kun vain osa ihmisistä saavuttaa nämä tavoitteet ruokavalion avulla, lääkehoito yleistyy huomattavasti. Tämän tietää jokainen lääkäri, joka on hoitanut lihavuutta, hypertensiota, hyperlipidemiaa ja diabetesta.

Erikoislääkäri, lääketieteen lisensiaatin Simo Kokon (1988, 1984) mukaan suositus virittikin ”epidemiologisen loukun”, joka pakotti kohderyhmässä olevat turvautumaan lääkehoitoon. Elintapamuutosten avulla kolesterolia aleni vain rajoitetun määrän, minkä vuoksi osa ihmisistä joutuisi välttämättä käyttämään lääkkeitä saavuttaakseen tavoitearvon.

Pelkosen (1988, 1988) mukaan suositukseen ”liittyy suuri joukko medisiinisiä, taloudellisia ja eettisiä ongelmia”. Suositusten asiantuntijakritiikkiä voi jäsentää näiden kolmen ongelmatyyppin avulla. *Medisiiniset ongelmat* viittaavat näyttöön kolesterolihäiriöiden hoidon tehosta ja vaikutuksista eri potilasryhmillä. Pelkosen (ema.) mukaan lääkkeiden pitkäaikaisen käytön hyödyistä ja haitoista ei ollut tarpeeksi tutkittua tietoa: ”onko itsestään selvää, että lääkkeiden väljä käyttö pidentää elämää ja parantaa sen laatua?”. Erityisesti tämä koski vanhusväestöä, joka olisi ollut hyvä rajata suosituksen ulkopuolelle:

mitä tiedetään hyperkolesterolemian hoidon tehosta vanhuksilla. Onko odotettavissa, että dieetti tai lääkehoito hidastaa olennaisesti ateroskleroosia, pidentää vanhusten elämää ja parantaa sen laatua? Tietääkseni interventiotutkimuksia ei ole vanhusväestössä tehty, ja siksi kysyn, eikö olisi ollut mahdollista asettaa jotain ikärajaa, jonka ylittäneet ihmiset olisivat saaneet jatkaa entistä elämänsä ilman uusia tiukkoja tavoitteita rasva-aineenvaihdunnan korjaamiseksi. (Pelkonen 1988, 1987.)

Eettiset ongelmat tarkoittavat suositusten aiheuttamia kielteisiä reaktioita yksilötasolla. Kriitikot kokivat, että tavoitearvot liioittelivat kolesterolin merkitystä riskinä ja aiheuttivat täten ihmisille turhaa ahdistusta. Kokon (1988, 1985) mukaan ”monet ihmiset [...] eivät [...] pysty lainkaan ymmärtämään väestötason riskitekijöiden ja yksityisen ihmisen vaaran välistä löyhää suhdetta”.

Malttia kolesterolikysymyksessä peräänkuulutti sisätautilääkäri Terho Toivonen (1988, 1656) pakinassaan ”*Kolesterolihihhulit kansaa pelottelemassa*”:

Jos nyt joku ajaa 50 km/t nopeusrajoitusalueella seitsemääkymppiä, ei kukaan ajattele, että hän leikkii elämänsä kanssa uhkarohkeasti hurjastellen. Samoin voidaan suhtautua kolesteroliin. Jos jonkun kolesterolia on 7 mmol/l, on siihen toki syytä kiinnittää huomiota, mutta ei pidä antaa sitä käsitystä, että tässä nyt pelataan henki panoksena.

Kattavan kolesteroliohjelman pelättiin myös aiheuttavan *taloudellisia ongelmia*, kun perusterveydenhuolto kuormittuisi uusista työtehtävistä ja kasvavista potilasmääristä. Kokko (1988, 1985) kritisoi ohjelman painopistettä, joka korosti yksilötason toimenpiteitä perusterveydenhuollossa: ”*Miksi ei panostettu koko asiantuntemuksella väestötason strategian (esim. hintaohjailu, maataloustuotepolitiikka jne.) tehostamiseen?*” Kokon (1988, 1984) mukaan ”*suositukseen [...] sisältyy automatismeja, jotka aiheuttavat perusterveydenhuollossa paljon enemmän työtä, kuluja ja käyntejä kuin on annettu ymmärtää*”. Suurin yksittäinen taloudellista kuormitusta aiheuttava tekijä oli Pelkosen, Kokon ja Toivosen mukaan lisääntyvät lääkekustannukset.

Suosituksen laatineen työryhmän jäsen, professori Kalevi Pyörälä (1988, 1989) korosti vastineessaan, että suositus ei ”*ole tarkoitettu vaatimukseksi kaikkien suomalaisten seerumin kolesterolipitoisuuden pienentämisestä alle arvon 5 mmol/l*”, vaan ”*tavoitteena on, että valtaosa väestöstä saataisiin tietoiseksi siitä, mihin suuntaan kolesteroliarvoja tulisi saada muutetuksi*”. Pyörälän mukaan suosituksella oli siten ennen kaikkea valistuksellinen merkitys: pyrkimyksenä oli saada ”*vähitellen yhä suurempi osa väestöstä muuttamaan ruokatottumuksiaan parempaan suuntaan*” (ema, 1990). Pitkäkestoista lääkehoitoa ei esitetty todellisena vaihtoehtona tässä vaiheessa. Pyörälän (ema, 1991) mukaan ”*elinikäiseen laajaan lääkehoitoon mahdollisesti liittyvät sivuvaikutukset tekevät tämän ratkaisun mahdottomaksi*”, minkä vuoksi ”*kaikessa informoinnissa ja koulutuksessa [on pyrittävä] korostamaan ruokavaliohoidon ensisijaisuutta*”. Vaikka tämä ei välttämättä ollut suosituksen tarkoitus, se kuitenkin asetti korkealle kolesterolille alhaisen riskirajan ja määrittä näin laajan kohderyhmän hoitotoimenpiteille. Siten se loi tilan, johon statiinien laajamittainen käyttö saattoi juurtua.

Vuoden 1989 konsensuskokous reagoi medisiiniseen kritiikkiin toteamalla, ettei kolesterolilla ole samaa merkitystä yli 65-vuotiaiden henkilöiden kohdalla kuin nuoremmissa ikäryhmissä (Konsensuslausuma 1989, 1556). Lääkärilehtien sivuilla esitettiin kuitenkin edelleen huoli siitä, että

kolesterolilääkkeiden kohderyhmä määriteltiin liian laveasti suhteessa tieteelliseen näyttöön. Nyt keskustelu nosti esiin sukupuolen merkityksen. Vuonna 1990 joukko lääkäreitä toi esiin, miten naisia koskevaa kolesterolihäiriöiden hoitotutkimusta oli vähän, ja suositteli näille miehiä korkeampia tavoitearvoja (Nikkilä ym. 1990). Sisätautien erikoislääkäri, dosentti Matti Nikkilä (1992, 1954; myös Nikkilä ym. 1990) katsoikin, että naisten kolesterolihäiriöiden hoito oli aiheettomasti lääkkeellistynyt:

(...) lipidiarvoja alentavia lääkkeitä on määrätty runsaasti yli 65-vuotiaille naisille... Suurimpana syynä tähän vinoutuneeseen tilanteeseen ovat Suomen Sisätautilääkäriyhdistyksen ja Kardiologisen Seuran suositus ja konsensuslausuma, jotka ovat kolesterolipainotteisia. Näissä suosituksissa ei ole otettu huomioon miesten ja naisten lipidiarvojen eroa eikä naisten seerumin kolesterolitason nousua iän myötä. Vain hyvin harvat oireettomat naiset ilman muita riskitekijöitä tarvitsevat lipidiarvoja laskevaa lääkitystä.

Vuonna 1993 julkaistu suositus korosti iän ja sukupuolen merkitystä hoidossa. Suosituksen mukaan yli 65-vuotiaiden kolesterolin seulontaan ei ole perusteita, ellei potilaalla ollut jo ilmaantunut ateroskleroottisen sairaus (1993, 488). Sukupuolen osalta todettiin, että ”terveydenhuollon rajalliset voimavarat on syytä suunnata etupäässä miesten tutkimiseen ja hoitoon”, sillä sepelvaltimotaudin riski oli miehillä ”huomattavasti suurempi” kuin naisilla (1993, 488). Tältä osin suositus siis vastasi jälleen esitettyyn kritiikkiin. Tavoitearvot koskivat kuitenkin yhtäläisesti molempia sukupuolia.

Keskustelu kolesterolihäiriöiden hoidon medisiinisistä ongelmista sai uutta pontta, kun 1990-luvun alussa julkaistut tutkimustulokset vaikuttivat kyseenalaistavan kolesterolin alentamisen merkityksen (esim. Miettinen ym. 1985; Frick ym. 1987; Strandberg ym. 1991). Vaikka sydäntautikuolleisuus oli tutkimuksissa vähentynyt, kokonaiskuolleisuus oli pysynyt samana tai jopa noussut. Erityisesti väkivaltakuolemien lisääntyminen lääkehoitokokeiden meta-analyyseissa aiheutti huolta (Pekkanen ja Poikolainen 1991). Esimerkiksi lääketieteen ja kirurgian tohtori, sisätautien erikoislääkäri Aarne Pasanen (1992a, 1120; ks. myös Pasanen 1992b; Pekkanen ja Poikolainen 1991; Salminen 1992) piti tuloksia niin merkittävänä, että ne antoivat aihetta uusia kolesterolin hoitosuosituksia.

Kolesterolihäiriöiden hoitoa puolustaneiden tutkijoiden mukaan kokonaiskuolleisuuden lisääntyminen johtui mittauksen aikana vaikuttavista sairauksista tai tuntemattomista kuolleisuutta lisäävistä tekijöistä. (Tikkanen & Frick 1993; Heikinheimo 1992; Kesäniemi ym. 1993). Tämä oli myös vuonna 1993 uudistetun suosituksen kanta, ja lääkehoitoa suositeltiin edelleen suuren riskin henkilöillä. Tutkimustulosten uutisointia lääkärilehdissä pidettiin myös haitallisena, sillä keskustelu

saattoi synnyttää potilaissa epätietoisuutta ja vaikeuttaa hoidon toteutumista (Tikkanen 1993; ks. myös Tikkanen & Frick 1993).

Ensimmäisessä aallossa jotkut asiantuntijat harjoittivat lääkkeellistymiskritiikkiä nostamalla esiin suosituksiin liittyviä eettisiä ja taloudellisia vaikutuksia sekä lääketieteellisiä ongelmia.

Riskiryhmän määrittelyn katsottiin perustuvan osin puutteelliselle näytölle. Riskien hoidolla pelättiin olevan laajakantoisia inhimillisiä ja taloudellisia seurauksia; sen uskottiin mm. lisäävän lääkemääräyksiä ja -kustannuksia. Vuoden 1993 jälkeen keskustelu kuitenkin laantui. Yhtenä syynä tähän medisiinisen kritiikin loppumiseen voi olla ns. 4S-väestötutkimus (Scandinavian Simvastatin Survival Study), joka tuotti tiedeyhteisön näkökulmasta uskottavaa näyttöä uusien simvastatiinien suotuisasta vaikutuksesta sepelvaltimotautikuolleisuuteen sekundaaripreventiossa myös potilailla, joilla oli lievä hyperkolesterolemia (Peräkylä 1994).

Toinen aalto 2005-2009

Uusi kriittinen aalto nousi vuoden 2004 hoitosuosituksen julkaisemisen jälkeen vuonna 2005, ollen vahvimmillaan vuosina 2008-9, jolloin myös suosituksia päivitettiin. Aineistosta ei käy ilmi erityistä syytä sille, miksi kolesterolin lääkehoito aiheutti jälleen polemiikkia. Aallon voi katsoa päättyneen vuonna 2009, sillä tämän jälkeen lääkärilehdissä ei julkaistu uusia kriittisiä kirjoituksia.³

Toisessa aallossa syntyi keskustelua väestötason tavoitteiden hyödyntämisestä riskiyrksilöiden tunnistamisessa. Kriitikoiden (Mustajoki 2008; Vapaavalta 2009; Kirstilä 2009; ks. myös Salminen 2005) mukaan hoitosuosituksia saattoi tulkita siten, että tavoitetta suurempia kolesteroliarvoja tuli pienentää riippumatta siitä, mikä henkilön kokonaisriski oli. Professori Pertti Mustajoen (2008, 4080) mukaan ”*tarkat tavoitearvot hämärtävät kohtalokkaasti kokonaisriskin asemaa*”, joka on kuitenkin klinikon näkökulmasta oleellisempi luku:

Score-laskurin mukaan 50-vuotiaalla tupakoimattomalla miehellä, jonka verenpaine on normaali, kolesteroliarvolla 6,0 mmol/l kuolemanriski kymmenen vuoden aikana on 2,0 %. Jos kolesterolia pudotetaan tavoitearvoon 5,0 mmol/l riski on 1,6 %. Kun absoluuttinen riski pienenee 0,4 prosenttiyksikköä, sillä tuskin on kliinistä merkitystä.

Lääkärin merkitystä suositusten tulkitsijana ja soveltajana korosti myös terveyskeskuslääkäri Pekka Kirstilä (2009, 23), jonka mukaan jäykät väestötason tavoitearvot eivät soveltuneet yksilön

³ Poikkeuksena on joulukuussa 2017 päivitetyn dyslipidemian hoitosuosituksen jälkimainingeissa Suomen lääkärilehdessä käyty lyhyt keskustelu näytöstä lääketieteen lisensiaatin ja erikoislääkäri Rauli Mäkelän (2018) sekä kardiologian erikoislääkäri, sisätautiopin dosentti, professori Mikko Syvänteen ja sisätautiin ja geriatrian erikoislääkäri, professori Timo Strandbergin (2018a, b) välillä.

hoitotarpeen määrittelemiseen, vaan ”lääkärintyön pitäisi olla kuten räätälin, kullekin mittojensa mukaan”. Mustajoen (2008, 4080) pelkona oli, että väärin tulkittuna ”jäykät tavoitearvot tuomitsevat huomattavan määrän ihmisiä aiheettomasti ’riskisairaiksi’ ja johtavat jopa tarpeettomaan lääkehoitoon”.

Lisäksi lääkirlehdissä leimahti kiivas keskustelu suosituksia laatimassa olleiden henkilöiden (Kovanen ym. 2009; Strandberg, Ketola & Kovanen 2009) sekä kolesterolikriitikoiksi profiloituneiden tutkijoiden (Halleen 2008a, 2008b, 2009; Salminen 2009) välillä kolesterolin alentamisen terveydellisestä merkityksestä. Filosofian tohtorin, biokemian dosentti Halleenin (2008b, 318) mukaan kolesterolin alentamisen haitoista, kuten kohonneesta sydäntauti- ja ennenaikaisen kuoleman riskistä, oli olemassa ”*varsin vahvaa*” tutkimusnäyttöä, jota ei huomioitu suosituksissa. Statiinien vaikutus saattoi perustua tulehduksen hillintään valtimoissa eikä kolesterolin alentamiseen. Lisäksi statiinien käytöstä seurasi Halleenin (ema.) mukaan ”*vakavia terveyshaittoja*”, joista vaietaan tai joita vähätellään tutkimuksissa.

Professorit Kovanen ym. (2009) ja Strandberg ym. (2009) vastasivat vetoamalla vahvaan tutkimusnäyttöön kolesterolihäiriöiden hoidon ja statiinien vaikuttavuudesta. Samalla he korostivat lääkäreiden määräysvaltaa potilaiden hoidossa: ”*Kolesterolin tavoitearvoista voidaan toki olla montaa mieltä sen mukaan, kuinka suuri valtimotaudin riski hyväksytään. LDL-kolesterolin tavoitearvon (‘alle tietyn raja-arvopitoisuuden’) oikea ymmärtäminen on luku sinänsä. (...) Yksilöllisen raja-arvon määrittää lääkäri, joka myös vastaa mahdollisen lääkehoidon aloittamispäätöksestä.*” (Kovanen ym. 2009, 320.)

Toisessa aallossa kritiikin pääaiheiksi nousi kohderyhmän määritelmän hyödyntäminen lääkärin työssä sekä lääketieteellinen kritiikki, jota esittävät valtavirrasta poikkeavat asiantuntijat. Tämä asetelma viittaa siihen, että kolesterolilääkehoito oli valtavirtaistunut. Se ei enää herättänyt periaatteellista keskustelua lääkkeellistymisestä, vaan lääkärikunnan huomio kohdistui hoito-ohjeiden oikeaan soveltamiseen.

5 Johtopäätökset

Sosiologista lääkkeellistymistutkimusta kolesterolihäiriöiden hoidon vakiintumisesta terveydenhuollon käytäntöihin on sen yhteiskunnalliseen merkitykseen nähden niukasti (ks. kuitenkin Lau ym. 2018; Unruh ym. 2016; Pollock & Jones 2015; Will & Weiner 2015; myös Dumit 2012; Greene 2007), eikä sitä ole tehty Suomessa aiemmin. Tutkimuksemme kuvaa, miten kolesterolilääkkeiden kohdeyleisö ja käyttötarve rakentuivat hoitosuosituksissa Suomessa 1980-

luvulta lähtien ja miten aiheeseen liittyvä polemiikki on vähitellen laantunut lääkärilehtien kirjoituksissa sen jatkuvasta kiistanalaisuudesta huolimatta (esim. Unruh ym. 2016).

Paikansimme kolme tapaa, jolla hoitosuosituksiset voivat tukea lääkkeellistymistä. Näitä ovat tavoitearvojen laskeminen (HDL-kolesterolin kohdalla nostaminen), korkean riskin ryhmän kriteereiden lieventäminen sekä lääkehoidon aloittamisen varhaistaminen elämäntapamuutoksen kustannuksella. Yleisten hoitotavoitteiden kohdalla alkuperäinen kokonaiskolesterolitavoite (5 mmol/l) on pysynyt samana, mutta muiden kolesterolifraktioiden tavoitearvot ovat kiristyneet maltillisesti tarkasteluaikana, mahdollisesti laajentaen kolesterolin kohderyhmää. Lääkkeiden kohdeyleisö rakentuu pääosin suuren riskin määritelmien varaan. Sen raja-arvo haki muotoaan vuosina 1986-1993, asettuen varsin alhaiseksi vuonna 1988. Erilaiset arviointiperiaatteet vaikeuttavat kehityksen arvioimista yli ajan. Vuodesta 1999 lähtien käytössä on ollut yksinomaan riskilaskuri-perustainen arviointi. Siitä lähtien suuren ja erittäin suuren riskin raja-arvot ovat pysyneet muuttumattomina, muutosten koskiessa ainoastaan vaihtelevia lisämääreitä eri riskiluokissa, kuten erilaisia tautiryhmiä. Näiden potilasryhmien hoitotavoitteita kiristettiin vuonna 2004, jolloin ne erosivat yleisistä hoitotavoitteista ja todennäköisesti lisäsivät lääkkeiden kysyntää. Lääkehoitoa edeltävien elämäntapamuutosten suositusaika muodostaa kynnyksen lääkkeidenkäytön aloittamiselle, ja sen lyhentyminen saattaa lisätä lääkkeiden käyttöä. Kyseinen suositusaika oli ensin varsin pitkä, 6-12 kk (1988), mutta alkoi lyhetä pienen käymisjakson jälkeen. Vuoden 1999 jälkeen suositusajoissa tapahtui enää pieniä muutoksia. Lisäksi havaitaan siirtymä pois lääkehoidon aloittamista koskevista selkeistä aikamääreistä kohti lääkärin tekemää potilaskohtaista arviota. Yleisvaikutelma on se, että lääkkeellistymisen kannalta keskeinen muutos tapahtui heti tarkastelujakson alussa vuonna 1988, jolloin kolesterolille määriteltiin silloiseen tietämykseen nähden tiukat hoitotavoitteet, jonka seurauksena muodostui laaja riskiryhmä. Tämän jälkeen muutokset hoitotavoitteissa, suuren riskin määritelmissä sekä lääke- ja elämäntapahoidon valinnassa ovat olleet maltillisia, mutta edistäneet edelleen kolesterolihäiriöiden hoidon lääkkeellistymistä.

Hoitosuosituksista käydyn kriittisen asiantuntijakeskustelun tarkastelu tukee tätä yleisvaikutelmaa. Keskustelu muodostaa ajallisesti kaksi aaltoa, joiden välillä suhtautuminen muuttui. Ensimmäinen aalto vuosina 1988-1993 ajoittuu yhteen vallitsevan suosituslinjan muodostumisen ja statiinien käyttöönoton kanssa. Siinä lääkärikunnan keskeisiä auktoriteetteja osallistui keskusteluun, jossa arvioitiin laajan kolesterolihäiriöiden hoidon kohderyhmän muodostumisen oikeutusta ja seurauksia taloudellisista, eettisistä ja lääketieteellisistä näkökulmista. Tässä vaiheessa kolesterolihäiriöiden hoitosuosituksia siis kritisoitiin lääkkeellistymisestä. Toinen aalto sijoittuu vuosiin 2005-2009, jolloin kolesterolilääkkeiden käyttö oli valtavirtaistunut. Kun ensimmäisessä aallossa keskustelua

käytiin myös suositusten perusteista ja siihen osallistui lääkärikunnan keskeisiä auktoriteetteja, toisessa aallossa nämä perusteet kyseenalaistivat enää valtavirrasta sivussa olevat kolesterolikriitikot. Asiantuntijat siis hyväksyivät suositusten määrittämät kohderyhmät ja käyttötarkoitukset, ja ongelmia nähtiin enää suositusten soveltamisessa käytännön lääkärintyössä. Lääkkeellistymiskritiikkiä ei enää samalla lailla esitetty. Lisäksi ensimmäisen aallon kriittisellä keskustelulla oli enemmän läpäisykykyä suhteessa suosituksiin verrattuna jälkimmäiseen aaltoon. Tämä näkyy esimerkiksi iäkkäiden kolesterolihäiriöiden hoidon varhaisissa linjauksissa sekä elämäntapahoidon merkityksen korostamisessa vuoden 1989 suosituksessa.

Kolesterolihäiriöiden hoidon lääkkeellistymisen kannalta keskeinen tapahtuma oli siis laajan kolesterolin riskiryhmän rakentuminen vuosina 1986 ja 1988 julkaistujen suositusten myötä. Niissä määritellyt tavoitearvot ja toimenpidesuositukset loivat pohjan myöhemmille suosituksille. Eniten keskustelua herätti vuoden 1988 suositus, joskin keskustelua voi lopulta pitää kuitenkin varsin laimeana. Kun pelko statiineihin liittyvistä haittavaikutuksista hälveni 1990-luvun puolivälissä, tie oli auki kolesterolin laajamittaiselle lääkitsemiselle. Tämän tarkastelun perusteella näyttäisi siis siltä, että Suomen lääkärinkunta hyväksyi kolesterolihäiriöiden hoidon lääkkeellistymisen varsin nopeasti ja ilman suurempaa melua.

Aineistomme avaama näkökulma lääkkeellistymiseen on rajallinen, eikä sen perusteella voi esimerkiksi arvioida missä määrin lääkehoidon lisääntyminen on johtunut hoidon tarpeen kasvusta. Hoitosuosituksien suhde lääkkeiden käyttöön ei ole suoraviivainen, sillä hoitosuosituksien ohella esimerkiksi sosioekonomiset erot tai lääkkeiden korvaustasot vaikuttavat statiinien kulutukseen (Vehko ym. 2010). Lisäksi asiantuntijakeskustelu suosituksista oli varsin niukkaa ja hajanaista, minkä vuoksi tehtyjen havaintojen pohjalta ei voida antaa lopullista tuomiota koko lääkärinkunnan suhtautumisesta kolesterolihäiriöiden hoidon lääkkeellistymiseen. Tärkeä havainto on se, että mikäli jatkotutkimuksessa halutaan tarkastella hoitosuosituksien laatimisprosessia ja kolesterolihoidon lääkkeellistymiseen vaikuttaneita sosiaalisia, teknistieteellisiä, taloudellisia ja poliittisia tekijöitä, huomio tulee kiinnittää kehityksen alkupäähän, vuoden 1988 suositukseen.

Havaintomme tukevat aiempaa tutkimusta hoitosuosituksien merkityksestä lääkkeiden käytön lisääntymisestä (Dumit 2012; Unruh 2016; ks. myös Pencina ym. 2014; Tran ym. 2014) sekä suosituksiin liittyvän keskustelun muutoksesta (Lau ym. 2018; Greene 2007). Myös Yhdysvalloissa kolesterolihäiriöiden hoito lääkkeellistyi käsi kädessä epidemiologiseen riskilogiikkaan perustuvan laajan kolesteroliohjelman kanssa (esim. Dumit 2012), jota tässä olemme luonnehtineet kolesterolilääkkeiden käyttötarpeen ja käyttäjäryhmän rakentumisena. Lau ym. (2018) mukaan myös Tanskassa käyty kolesterolipolemiikki kiteytyi suurelta osin 1990-luvulla julkaistuihin

tutkimuksiin, jonka jälkeen kritiikkiä esittivät vain muutamat tunnetut kolesterolikriitikot. Kolesterolin lääkehoito on muuttunut rutiininomaiseksi toimenpiteeksi Tanskan terveydenhuollossa tämän kriittisen vaiheen jälkeen, vaikka kansainvälistä kolesterolikritiikkiä esitetään edelleen myös tieteellisissä julkaisuissa. Sama vaikuttaisi pätevän myös Suomessa, vaikka aihe on herättänyt ajoittain laajaakin mediakeskustelua (Jauho 2016).

Kolesterolihäiriöiden hoidon lääkkeellistyminen ja siihen liittyvä asiantuntijapolemiikki on osa laajempaa keskustelua lääkkeistä, näyttöön perustuvan tiedon soveltamisesta ja epidemiologisen riskilogiikan leviämisen vaikutuksista. Hoitosuosituksissa kiteytyvät vallitsevat hoitokäsitykset perustuvat lääketieteellisen ja epidemiologisen tiedon lisäksi arvovalintoihin, joihin myös asiantuntijakeskusteluissa vedotaan. Tehtyjen päätösten ja niihin liittyvien kiistojen tutkimisen merkitystä lisäävät laajoihin lääkeinterventioihin liittyvät lieveilmiöt ja epävarmuustekijät. Tämän tutkimuksen anti on aiempaa selkeämpi ymmärrys hoitosuositusten merkityksestä lääkkeellistymisessä. Jatkotutkimuksissa on syytä kiinnittää huomiota päätöksentekoprosesseihin ja lääkkeellistymisen vaikutteisiin. Tutkimusta lääkkeellistymisen syntymekanismeista, kehityksestä, ja omaksumisesta erilaisten sidosryhmien keskuudessa tarvitaan myös osana terveydenhuollon kehittämistyötä, jossa epidemiologista riskiajattelua, palveluiden tehokasta järjestämistä ja vaikuttavia hoitokäytäntöjä pyritään yhdistämään sosiaalisesti hyväksyttävällä ja potilaiden luottamusta ylläpitävällä tavalla.

Kirjallisuus

Abraham, John. 2010. "Pharmaceuticalization of society in context: Theoretical, empirical and health dimensions." *Sociology* 44:4, 931-977.

Abraham, John. 2009. "Partial progress: Governing the pharmaceutical industry and the NHS, 1948-2008." *Journal of Health Politics, Policy and Law* 34:6, 931-977.

Anderson, Keaven M., Peter W. F. Wilson, Patricia M. Odell & William B. Kannel. 1991. "An updated coronary risk profile: A statement for health professionals." *Circulation* 83, 356-62.

Aronowitz, Robert A. 1998. *Making Sense of Illness. Science, Society, and Disease*. Cambridge: Cambridge University Press.

Aronowitz, Robert A. 2015. *Risky Medicine: Our Quest to Cure Fear and Uncertainty*. Chicago & London: University of Chicago Press.

Bell, Susan E. & Anne E. Figert. 2012. "Medicalization and pharmaceuticalization at the intersections: Looking backward, sideways and forward." *Social Science and Medicine* 75, 775-783.

Byrne, Paula, Órla O'Donovan, Susan M Smith, & John Cullinan. 2019. "Medicalisation, risk and the use of statins for primary prevention of cardiovascular disease: a scoping review of the literature." *Health, Risk & Society* 21:7-8, 390-406.

Castel, Patrick. 2009. "What's Behind a Guideline?: Authority, Competition and Collaboration in the French Oncology Sector." *Social Studies of Science* 39:5, 743–764.

Castel, Robert. 1991. "From dangerousness to risk." Teoksessa *The Foucault Effect: Studies in Governmentality*, toim. Graham Burchell, Colin Gordon & Peter Miller. Chicago: The University of Chicago Press, 281-298.

Conrad, Peter & Kristin K. Barker. 2010. "The Social Construction of Illness: Key Insights and Policy Implications." *Journal of Health and Social Behavior* 51:S, S67–S79.

Davis, Courtney. 2015. "Clarity, constructive debate and progress in developing methodological and conceptual frameworks for understanding pharmaceuticalization: A reply to Abraham." *Social Science & Medicine* 131, 218-220.

De Backer, Guy, Ettore Ambrosioni, Knut Borch-Johnsen, Carlos Brotons, Renata Cifkova, Jean Dallongeville, Shah Ebrahim, ym. 2003. "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice." *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 10:4, S1-S10.

Dubois, Robert W. & Bonnie Dean. 2006. "Evolution of Clinical Practice Guidelines: Evidence Supporting Expanded Use of Medicines." *Disease Management* 9:4, 210-223.

Dumit, Joseph. 2012. *Drugs for life. How Pharmaceutical Companies Define Our Health*. London: Duke University Press.

Eskola, Jari & Juha Suoranta. 2001. *Johdatus laadulliseen tutkimukseen*. 5. painos. Tampere: Vastapaino.

Frick, Heikki M., Olli Elo, Kauko Haapa, Olli P. Heinonen, Pertti Heinsalmi, Pekka Helo, Jussi K. Huttunen, ym. 1987. "Helsinki Heart Study: Primary-Prevention Trial with Gemfibrozil in Middle-Aged Men with Dyslipidemia." *New England Journal of Medicine* 317, 1237-1245.

- Fries, Liv, Claes-Fredrik Helgesson & Karin Fernler. 2006. ”Mer än en litteraturoversikt: Evidensbaserade kunskapssammanställningar som regelsättande.” Teoksessa *Kloka regler? Kunskapen i regelsamhället*, toim. Karin Fernler & Claes-Fredrik Helgesson. Lund: Studentlitteratur, 161-88.
- Greene, Jeremy A. 2007. *Prescribing by numbers. Drugs and the Definition of Disease*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
- Hacking, Ian. 2009. *Mitä sosiaalinen konstruktioismi on?* suom. Inkeri Koskinen, Tampere: Vastapaino.
- Halleen, Jussi. 2008a. ”Kolesterolin alentaminen on paitsi hyödytöntä, myös terveydelle haitallista.” *Suomen lääkirilehti* 65:12-13, 1152-3.
- Halleen, Jussi. 2008b. ”Onko kolesterolipitoisuuden pienentäminen järkevää?” *Duodecim* 124, 318-9.
- Halleen, Jussi. 2009. ”Dyslipidemioiden Käypä hoito -suosituksen laatijoille.” *Duodecim* 125, 800-1.
- Heikinheimo, Rauno. 1992. ”Sepelvaltimotaudin ehkäisy.” *Suomen lääkirilehti* 47:16, 1619.
- Heikkilä, Juhani, Antero Kesäniemi, Tatu Miettinen, Kalevi Pyörälä, Jorma Salmi, Pentti Siltanen, Matti Tikkanen, ym. 1988. ”Hyperkolesterolemian ja muiden hyperlipidemioiden diagnostiikka ja hoito aikuisilla: Suomen Sisätautilääkäreiden Yhdistyksen ja Suomen Kardiologisen Seuran työryhmän suositus.” *Duodecim* 104:18, 1425-1438.
- Helén, Ilpo. 2016. *Elämän politiikat. Yhteiskuntatutkimus Foucault’n jälkeen*. Helsinki: Tutkijaliitto.
- Jauho, Mikko. 2016. ”The social construction of competence: Conceptions of science and expertise among proponents of the LCHF-diet in Finland.” *Public Understanding of Science* 25:3, 332–345.
- Jauho, Mikko. 2019. ”Patients-in-waiting or chronically healthy individuals? People with elevated cholesterol talk about risk.” *Sociology of Health & Illness* 41:5, 867-881.
- Jauho, Mikko & Ilpo Helén. 2018. ”Symptoms, signs, and risk factors: Epidemiological reasoning in coronary heart disease and depression management.” *History of the Human Sciences* 31:1, 56-73.
- Jousilahti, Pekka, Tiina Laatikainen, Markku Peltonen, Katja Borodulin, Satu Männistö, Antti Jula, Veikko Salomaa, ym. 2016. ”Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease

mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational Study.” *British Medical Journal* 352, i721.

Kaila, Minna, Hannu Rintanen & Ulla Saalasti-Koskinen. 2006. ”Käypä hoito -suositusten käyttöönotto terveyskeskuksissa.” *Suomen lääkirilehti* 61:19, 2142-3.

Kesäniemi, Antero, Jussi Huttunen, Tatu Miettinen, Kalevi Pyörälä, Markku Savolainen & Matti Tikkanen. 1993. ”Vastine Valio Oy:n tutkimusjohtaja, professori h.c. Kari Salmisen kirjeeseen.” *Duodecim* 109:14, 1270.

Kirstilä, Pekka. 2009. ”Desimaalintarkat tavoitearvot ovat väärä huomion keskipiste.” *Suomen lääkirilehti* 64:1-2, 22-3.

Kokko, Simo. 1988. ”Kolesterolihojelman seurauksia on voitava arvioida kriittisesti.” *Duodecim* 104:23-24, 1984-6.

Kovanen, Petri, Timo Strandberg, Matti J. Tikkanen & Eeva Ketola. 2009. ”Vastine edelliseen”. *Duodecim* 125, 319-20.

Latour, Bruno & Steve Woolgar. 1986. *Laboratory Life: The Construction of Scientific Facts*. Princeton, NJ: Princeton University Press.

Lau, Sofie R., John S. Andersen, Dela Flemming & Bjarke Oxlund. 2018. “The rise of statins in Denmark: Making the case for a localized approach to the routinization of pharmaceutical prevention of cardiovascular disease.” *BioSocieties* 14:2, 228–250.

Martikainen, Jaana, Antti Reunanen, Timo Klaukka, Laura Viikari & Jorma Viikari. 1995. ”Vain pieni osa aloitetuista lipidilääkityksistä keskeytyy.” *Suomen Lääkirilehti* 50:18-19, 2090

Miettinen, Tatu A., Jussi K. Huttunen, Vesa Naukkarinen, Timo Strandberg, Seppo Mattila, Torger Kumlin & Seppo Sarna. 1985. “Multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men.” *Journal of the American Medical Association* 254:15, 2097-2102.

Mustajoki, Pertti. 2008. ”Kolesterolin tarkat tavoitearvot eivät ole järkeviä.” *Suomen lääkirilehti* 63:47, 4080-1.

Mäkelä, Rauli. 2018. ”Statiinihoitoa myös kritisoidaan rajusti.” *Suomen lääkirilehti* 73:8, 492-493.

Nikkilä, Matti, Timo Pitkälä, Timo Koivula, Erkki Lehtomäki & Hannu Jokela. 1990. ”Seerumin lipidiarvot ja hyperkolesterolemian hoitosuositukset - enemmän huomiota iän ja sukupuolen vaikutukseen.” *Duodecim* 106, 1145-1151.

- Nikkilä, Matti. 1992. "Kenen poikkeavia lipidiarvoja pitäisi hoitaa?" *Suomen lääkirilehti* 47:21, 1952.
- O'Malley, Pat. 2008. "Governmentality and Risk." Teoksessa *Social Theories of Risk and Uncertainty*, toim. Jens Zinn. Malden, MA: Blackwell Publishing Ltd, 52-75.
- Pasanen, Aarne. 1992a. "Sepelvaltimotaudin ennaltaehkäisyn keinot arvioitava uudelleen." *Suomen lääkirilehti* 47:12, 1120.
- Pasanen, Aarne. 1992b. "Ongelmallinen sepelvaltimotauti." *Suomen lääkirilehti* 47:16, 1620.
- Pekkanen, Juha & Kari Poikolainen. 1991. "Kolesterolia vähentävät lääkkeet ja väkivaltakuolleisuus." *Duodecim* 107:14, 1145-8.
- Pelkonen, Risto. 1988. "Kolesteroliarvojen tiukat tavoitteet." *Duodecim* 104:23-24, 1986-8.
- Pencina, Michael J., Ann Marie Navar-Boggan, Ralph B. D'Agostino, Ken Williams, Benjamin Neely, Allan D. Sniderman & Eric D. Peterson. 2014. "Application of New Cholesterol Guidelines to a Population-Based Sample" *New England Journal of Medicine* 370:1422-1431.
- Peräkylä, Kirsi-Marja. 1994. "Kolesterolin lääkehoito vähensi kuolleisuutta." *Suomen lääkirilehti* 49:35, 3728.
- Pollock, Anne & David S. Jones. 2015. "Coronary artery disease and the contours of pharmaceuticalization." *Social Science & Medicine* 131, 221–227.
- Pyörälä, Kalevi. 1988. "Simo Kokon ja Risto Pelkosen kirjoitusten johdosta." *Duodecim* 104:23-24, 1988-93.
- Rosenberg, Charles E. & Janet Golden. (Toim.) 1992. *Framing Disease: Studies in Cultural History*. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press.
- Ruokoniemi, Päivi, Arja Helin-Salmivaara, Timo Klaukka, Pertti J. Neuvonen & Risto Huupponen. 2008. "Shift of statin use towards the elderly in 1995–2005: a nation-wide register study in Finland." *British Journal of Clinical Pharmacology* 66:3, 405–410.
- Saaristo, Timo, Jorma Lahtela & Sirkka Keinänen-Kiukaanniemi. 2000. "Sepelvaltimotautipotilaiden lipidihäiriöiden hoidon toteutuminen." *Suomen lääkirilehti* 55:21, 2291-6.
- Salminen, Kari. 1992. "Onko aika määritellä kolesterolin tavoitetasot uudestaan?" *Suomen lääkirilehti* 47:12, 1192.

Salminen, Kari. 2005. ”Seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus, valtimotautitapahtumat ja väestöstrategia.” *Duodecim* 121, 1106-7.

Salminen, Kari. 2009. ”Veren kokonaiskolesterolipitoisuuden väestötavoite - onneton erhe.” *Duodecim* 125, 802-3.

Strandberg, Timo. 2014. ”LDL-kolesteroli on ainoa valtimotaudin syytekijä.” *Suomen lääkirilehti* 69:5, 287-288.

Strandberg, Timo, Eeva Ketola & Petri Kovanen. 2009. ”Vastine Jussi Halleenille ja Kari Salmiselle: kokonaisnäyttö ratkaisee.” *Duodecim* 125:7, 803-6.

Strandberg, Timo, Kaisu Pitkälä & Johan Eriksson. 2015. ”Miksi ihmeessä ei sairauksia saisi ehkäistä?” *Suomen lääkirilehti* 70:5, 214-5.

Strandberg, Timo, Veikko Salomaa, Vesa Naukkarinen, Hannu Vanhanen, Seppo Sarna & Tatu Miettinen. 1991. ”Long-term Mortality After 5-Year Multifactorial Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in Middle-aged Men.” *Journal of the American Medical Association* 266:9, 1225-9.

Suomen lääketilasto 2015. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea & Kansaneläkelaitos. Erweco Oy, Helsinki 2016.

https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/Suomen_1%C3%A4%C3%A4ketilasto_2015.pdf/a813feac-1560-4cbf-80e1-44049449e0bf (01.01.2019)

Suomen lääketilasto 2017. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea & Kansaneläkelaitos, korjattu 2 painos. Helsinki 2018.

http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/137174/Suomen_1%c3%a4%c3%a4ketilasto_2017_korjattu%20%20painos.pdf?sequence=5&isAllowed=y (01.01.2019)

Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolemansyyt. 2016, 1. Helsinki: Tilastokeskus.

http://www.stat.fi/til/ksyyt/2016/ksyyt_2016_2017-12-29_kat_001_fi.html (13.12.2018)

Syvänne, Mikko & Timo Strandberg. 2018a. ”Dyslipidemioiden hoidon tieteellinen perusta on entistä vankempi.” *Suomen lääkirilehti* 73:4, 183.

Syvänne, Mikko & Timo Strandberg. 2018b. ”Dyslipidemioiden hoidon tieteellinen perusta on vankka.” *Suomen lääkirilehti* 73:8, 493.

Tikkanen, Matti. 1993. "Kolesteroliikiista - lääketieteen vai viestinnän ongelma." *Suomen lääkirilehti* 48:18, 1802.

Tikkanen Matti, Heikki Frick. 1993. "Seerumin kolesterolin vähentäminen ja väkivaltaiset kuolemat eivät liity yhteen." *Suomen lääkirilehti* 48:1-2, 32-34.

Toivonen, Terho. 1988. "Kolesterolihihulit kansaa pelottelemassa." *Suomen lääkirilehti* 16, 1656.

Tran, Josephine N., Toros Caglar, Karen M. Stockl, Heidi C. Lew, Brian K. Solow & Paul S. Chan. 2014. "Impact of the New ACC/AHA Guidelines on the Treatment of High Blood Cholesterol in a Managed Care Setting." *American Health & Drug Benefits* 7:8, 430-43.

Tuomi, Eero. 1990. "Hyperlipidemiaaläkkeiden käyttö ja korvattavuus." *Suomen lääkirilehti* 90:11, 1052-1054.

Tuomi, Jouni & Anneli Sarajärvi. 2009. *Laadullinen tutkimus ja sisällönanalyysi*, 5. painos, Tammi: Helsinki.

Unruh, Lynn, Thomas Rice, Pauline V. Rosenau & Andrew J. Barnes. 2016. "The 2013 cholesterol guideline controversy: Would better evidence prevent pharmaceuticalization?" *Health Policy*, 120:7, 797–808.

Upmeier, Eveliina, Maarit J. Korhonen, Arja Helin-Salmivaara & Risto Huupponen. 2013. "Statin use among older Finns stratified according to cardiovascular risk." *European Journal of Clinical Pharmacology* 69, 261-267.

Vapaavalta, Teppo. 2009. "Tiukat kolesteroliarvot tekevät terveistä sairaita." *Suomen lääkirilehti* 64:1-2, 22.

Vehko, Tuulikki, Kristina Manderbacka, Martti Arffman, Reijo Sund, Antti Reunanen & Ilmo Keskimäki. 2010. "Changing patterns of secondary preventive medication among newly diagnosed coronary heart disease patients with diabetes in Finland: A register-based study." *Scandinavian Journal of Public Health* 38: 317–324.

Will, Catherine M. 2005. "Arguing about the evidence: readers, writers and inscription devices in coronary heart disease risk assessment." *Sociology of Health & Illness* 27:6, 780 – 801.

Will, Catherine M. & Kate Weiner. 2015. "The drugs don't sell: DIY heart health and the over-the-counter statin experience." *Social Science & Medicine* 131, 280-8.

Williams, Simon J., Paul Martin & Jonathan Gabe. 2011. "The pharmaceuticalisation of society? A framework for analysis." *Sociology of Health & Illness* 33:5, 710-725.

Liite 1. Tutkimusaineisto 1.